

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECRETARÍA DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

13 AGO 2013

N° Ref: RF425355/13
N° Registro: F-20207/13
Firma Profesional: [Firma]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTERICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos de ~~12,5 mg, 25 mg y 37,5 mg~~ de *DEROXAT CR* contienen paroxetina base (como clorhidrato) ~~12,5 mg, 25 mg y 37,5 mg, respectivamente.~~

FORMA FARMACÉUTICA

~~Comprimidos de 12,5 mg:~~ Amarillos, con las siglas GSK grabados en un lado y ~~12,5~~ en el otro lado.

~~Comprimidos de 25 mg:~~ Rosados, con las siglas GSK grabadas en un lado y ~~25~~ en el otro lado.

Comprimidos de 37,5 mg: Azules, con las siglas GSK grabadas en un lado y 37,5 en el otro lado.

DETALLES CLÍNICOS**Indicaciones Terapéuticas**
Trastorno Depresivo Mayor:**Adultos**

Los comprimidos de *DEROXAT CR* están indicados para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la eficacia de paroxetina *CR* comprimidos en niños y adolescentes; sin embargo, los estudios clínicos controlados realizados con paroxetina (comprimidos normales) no demostraron eficacia y no apoyan el uso de paroxetina en el tratamiento de niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (ver Efectos Adversos y Posología y Método de Administración).

Trastorno de Pánico:**Adultos**

Se ha demostrado que los comprimidos de *DEROXAT CR* son eficaces en el tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

~~Trastorno Disfórico Premenstrual:~~

Adultos

~~Los comprimidos de DEROXAT CR están indicados para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM).~~

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

Adultos

Se ha demostrado que los comprimidos de DEROXAT CR son eficaces en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

No se ha evaluado la eficacia de los comprimidos de DEROXAT CR en el tratamiento prolongado del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social. Por consiguiente, si se van a administrar comprimidos de DEROXAT CR durante periodos prolongados en el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social, periódicamente el médico debe reevaluar la utilidad a largo plazo de DEROXAT CR para cada paciente individual.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las indicaciones:

El uso de la formulación DEROXAT CR no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años de edad (véase *Advertencias y Precauciones*).

La eficacia de la formulación DEROXAT CR en comprimidos no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados, realizados con la formulación de DEROXAT (comprimidos normales), en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de DEROXAT CR en el tratamiento de la depresión en esta población (véase *Advertencias y Precauciones*).

La seguridad y la eficacia de DEROXAT CR no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad.

Posología y método de administración

Adultos DEROXAT

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Los comprimidos de *DEROXAT CR* deben administrarse como una sola dosis diaria, generalmente en la mañana, con o sin alimentos. Los pacientes deben ser informados de que los comprimidos de *DEROXAT CR* no deben masticarse ni triturarse, y que deben deglutirse enteras.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada es de 25 mg/día. Algunos pacientes que no responden a una dosis de 25 mg podrían beneficiarse con los aumentos de la dosis en incrementos de 12,5 mg/día, hasta un máximo de 62,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Los cambios de la dosis deben hacerse a intervalos de por lo menos una semana.

Igual que con todos los fármacos antidepresivos, si es necesario, la dosis debe ser revisada y ajustada de 2 a 3 semanas después de la iniciación del tratamiento y más adelante como se juzgue clínicamente apropiado.

Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un periodo suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la eficacia de *DEROXAT CR* comprimidos en niños y adolescentes; sin embargo, estudios clínicos controlados realizados con paroxetina (comprimidos normales) no demostraron eficacia y no apoyan el uso de paroxetina en el tratamiento de niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (ver Reacciones Adversas e Información General)

Trastorno de Pánico:

Adultos

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12,5 mg/día y la dosis debe ser aumentada semanalmente en incrementos de 12,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Algunos pacientes pueden beneficiarse con el aumento de su dosis hasta un máximo de 75 mg/día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Se recomienda una baja dosis inicial para minimizar el riesgo potencial de deterioro de la sintomatología de pánico, el cual generalmente se presenta en una fase temprana del tratamiento de este trastorno.

Los pacientes que padecen trastornos de pánico deben recibir tratamiento durante un periodo suficientemente prolongado, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este periodo puede ser de varios meses, o aún mayor.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

Adultos

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg/día. Algunas pacientes que no responden a una dosis de 12,5 mg pueden beneficiarse con el aumento de su dosis a 25 mg/día. Los cambios de la dosis deben hacerse a intervalos de por lo menos una semana.

Sin embargo, el médico que decida usar *DEROXAT CR* por periodos prolongados, deberá evaluar periódicamente al paciente, para determinar la necesidad del uso continuo del tratamiento farmacológico.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

Adultos

La dosis inicial recomendada es de 12,5 mg al día. Algunos pacientes que no responden a la dosis de 12,5 mg pueden beneficiarse al aumentar la dosis en incrementos de 12,5 mg/día, según se requiera, hasta un máximo de 37,5 mg/día, de acuerdo con la respuesta del paciente. Los cambios de dosis deben realizarse a intervalos de por lo menos una semana.

Información General:

Pacientes de edad avanzada:

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el rango de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación con 12,5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

50 mg/día.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conducta suicida.

Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Se debe restringir la indicación al límite inferior del rango de dosificación.

SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA CON DEROXAT CR

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento (*véanse Advertencias y Precauciones y Efectos Adversos*). El régimen de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12,5 mg/día en comprimidos CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en comprimidos CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana, antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el reestablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la paroxetina y a los excipientes.

La formulación DEROXAT CR en comprimidos no debe emplearse en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) incluida la linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno). Tampoco debe administrarse dentro de las dos semanas posteriores a la terminación del tratamiento con éstos. De igual manera, no se debe introducir

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

una terapia con inhibidores de la MAO dentro de un plazo de 2 semanas posterior a la suspensión de la terapia con la formulación *DEROXAT CR* en comprimidos (véase *Interacciones*).

La formulación *DEROXAT CR* en comprimidos no debe emplearse en combinación con tioridazina, ya que al igual que con otros fármacos inhibidores de la enzima hepática CYP450 2D6, la paroxetina es capaz de elevar los niveles plasmáticos de tioridazina (véase *Interacciones*). La administración de tioridazina como monofármaco puede conducir a una prolongación del intervalo QTc, lo que se asocia con arritmia ventricular grave, como *Torsades de Pointes*, y muerte súbita.

La formulación *DEROXAT CR* en comprimidos no debe emplearse en combinación con pimozida (véase *Interacciones*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresión Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas,. En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los eventos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con *DEROXAT* que en los tratados con placebo (véase *Efectos Adversos*). Se carece de datos de seguridad a largo plazo, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual en niños y adolescentes.

Un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses) involucró a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo compulsivo y otras alteraciones psiquiátricas. El estudio fue controlado con placebo vs. antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase. Se observó un incremento del doble riesgo de suicidio del grupo que recibió placebo (4% versus 2%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos.

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con *DEROXAT CR*. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18-24 años) tratados con paroxetina (17/776 [2,19%], en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo 5/542 [0,92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25-64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0,32%] frente a 1/1978 [0,05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18-30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes con depresión experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos, y/o ideas y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente de si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presente una remisión significativa.

La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en los inicios de su recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescribe *DEROXAT CR*, se asocien con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y además, estos trastornos también pueden ser comorbilidades asociadas al TDM. Además los pacientes con historia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de pesquisar agravación clínica (Incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento. Esto es especialmente cierto al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o reducciones.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier empeoramiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideas/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (*véanse más adelante Acatisia y Trastorno Maníaco y Bipolar; Efectos Adversos*).

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, llegando incluso a la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un deterioro clínico (con desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideas/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio brusco, o no eran parte de los síntomas del cuadro de presentación del paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de *DEROXAT CR*, u otros ISRSs, con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una sensación interna de inquietud y agitación psicomotora, como la incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es más probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico / Síndrome Neuroléptico Maligno

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se desarrollen eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con *DEROXAT CR*, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos y/o neurolépticos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por síntomas en forma agrupada, que pueden incluir hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental, como confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresen a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con *DEROXAT CR* e iniciarse un tratamiento sintomático y de soporte del paciente.

La formulación *DEROXAT CR* no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico (*véanse Contraindicaciones e Interacciones*).

Manía y Trastorno Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo mayor sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo solo con un agente antidepresivo, es posible que aumente la probabilidad de precipitar un episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con paroxetina, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6 (*véase Interacciones*). Este riesgo podría aumentar de manera

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

proporcional a la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura ósea

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de presentar fracturas óseas después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ISRSs, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo se presente durante el tratamiento y es mayor en las etapas iniciales de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con *DEROXAT CR*, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminooxidasa

El tratamiento con *DEROXAT CR* debe iniciarse cuidadosamente, cuando menos 2 semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de *DEROXAT CR* debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima (véanse *Contraindicaciones*, *Interacciones*).

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática. (Véase *Dosis y Administración*).

Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación *DEROXAT CR* debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0,1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

TEC (Terapia Electroconvulsiva)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concomitante de paroxetina y TEC.

Glaucoma

Como ocurre con otros ISRSs la paroxetina puede ocasionar midriasis, y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Hiponatremia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que aumenten el riesgo de sangrado, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

Trastornos cardiacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardiacos.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con *DEROXAT CR* en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con *DEROXAT CR*, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no implica que el fármaco

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

sea adictivo o produzca dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia y sensaciones de descarga eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy escasas de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas son autolimitados y se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (2-3 meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de *DEROXAT CR* cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente (véanse "*Suspensión de la Terapia con DEROXAT CR*", *Dosis y Administración*).

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con *DEROXAT CR* en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con *DEROXAT CR*, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con *DEROXAT CR*, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (véase *Efectos Adversos*).

INTERACCIONES

Fármacos serotoninérgicos

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente de fármacos serotoninérgicos puede conducir a la aparición de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: véanse *Advertencias y Precauciones*).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con *DEROXAT CR*.

El uso concomitante de *DEROXAT* e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno) está contraindicado (véase Contraindicaciones).

Pimozida

En un estudio realizado con una dosis única y baja de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre CYP2D6.

Se contraindica el uso concomitante de pimozida y *DEROXAT CR* en comprimidos, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT (véase *Contraindicaciones*).

Enzimas metabolizadoras de fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina deba administrarse simultáneamente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del rango de tratamiento.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera coincidente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo: carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste posterior de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerancia y eficacia).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Fosamprenavir/ritonavir: La coadministración de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosis debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerancia y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente los niveles plasmáticos de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivantes: Carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Potencia inhibidora de la paroxetina sobre la enzima CYP2D6:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo: amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (por ejemplo: perfenazina y tioridazina, véase *Contraindicaciones*), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (por ejemplo: propafenona y flecainida) y metoprolol.

El Tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del Tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la Paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno (véase Advertencias y Precauciones).

CYP3A4

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de equilibrio dinámico no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concomitante de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos del CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- **alimentos**
- **antiácidos**
- **digoxina**
- **propranolol**
- **alcohol:** la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, el uso concomitante de *DEROXAT CR* y alcohol no es recomendado.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad:

Algunos estudios clínicos muestran que los ISRSs (incluyendo *DEROXAT CR*) podrían afectar la calidad del espermatozoide. Este efecto parece ser reversible después de la discontinuación del tratamiento. Cambios en la calidad del espermatozoide podrían afectar la fertilidad en algunos hombres.

Embarazo

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos.

Estudios epidemiológicos recientes sobre el desenlace clínico de embarazos en los que se ha dado seguimiento a la exposición materna a antidepresivos durante el primer trimestre del embarazo, han reportado un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, particularmente cardiovasculares (por ejemplo: defectos septales ventriculares y auriculares), asociadas con el uso de paroxetina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Los datos sugieren que el riesgo de tener un infante con defecto cardiovascular después de la exposición materna a la paroxetina es aproximadamente 1/50, comparada con una tasa esperada para estos defectos de aproximadamente 1/100 infantes en la población general.

El médico tratante necesitará valorar la opción de tratamientos alternativos en mujeres que están embarazadas o están planeando embarazarse, y deberán prescribir *DEROXAT CR* solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial. Si se toma la decisión de suspender el tratamiento con *DEROXAT CR* en una mujer embarazada, el médico tratante deberá consultar la sección de *Dosis y Administración-Discontinuación de DEROXAT CR y Advertencias y Precauciones-Síntomas observados al discontinuar el tratamiento con DEROXAT CR en adultos*.

Se han producido también comunicaciones de nacimientos prematuros en mujeres embarazadas expuestas a la paroxetina u otros ISRSs, aunque no se ha establecido alguna relación causal con la terapia medicamentosa.

Se debe instituir una vigilancia de los recién nacidos, si el uso materno de *DEROXAT CR* continúa hasta las últimas etapas de embarazo, ya que se han producido comunicaciones de complicaciones en recién nacidos expuestos a *DEROXAT CR*, u otros ISRSs, tardíamente en el tercer trimestre de embarazo. Sin embargo, no se ha confirmado la existencia de alguna asociación causal con la terapia medicamentosa. Los hallazgos clínicos comunicados han incluido: distress respiratorio, disnea, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura corporal, dificultad en la alimentación, vómitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo- intranquilidad, irritabilidad, letargia, llanto constante y somnolencia. En algunos casos, los síntomas comunicados se describieron como síntomas de abstinencia neonatal. En la mayor parte de los casos, se comunicó que las complicaciones surgieron inmediatamente después del parto, o poco tiempo después de éste (<24 horas).

Estudios epidemiológicos han mostrado que el uso de ISRSs (incluyendo paroxetina), en el embarazo, particularmente al final del embarazo, estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). El incremento en el riesgo de HPPRN entre infantes nacidos de mujeres que utilizaron ISRSs en la etapa final del embarazo, se comunicó que fue 4 a 5 veces más alto que el observado en la población general (tasa de 1 a 2 mujeres por cada 1000 embarazos).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

En la leche materna se excretan cantidades reducidas de paroxetina. En estudios publicados, las concentraciones séricas en lactantes amamantados fueron indetectables (<2 ng/mL) o muy bajas (<4 ng/mL). En estos lactantes no se observaron signos de efectos medicamentosos. Sin embargo, la formulación *DEROXAT CR* no debe emplearse durante la lactancia, a menos que los beneficios esperados para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el lactante.

Lactancia

En la leche materna se excretan pequeñas cantidades de paroxetina. En estudios publicados, la concentración sérica de los infantes amamantados, fue indetectable (<2 ng/ml) o muy baja (<4 ng/ml).

No hubo signos de efecto medicamentoso en estos infantes. Sin embargo, no debiera usarse paroxetina durante la lactancia, a no ser que el beneficio esperado para la madre sea justificado ante el riesgo potencial para el infante.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

La experiencia clínica existente ha demostrado que la terapia con *DEROXAT CR* no se asocia con deterioro alguno de la función cognitiva o psicomotora. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos psicoactivos, se debe advertir a los pacientes sobre su capacidad para conducir automóviles y operar maquinaria.

Aunque la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionadas por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de *DEROXAT CR* y alcohol.

EFFECTOS ADVERSOS

Algunos de los efectos adversos que se registran a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se enumeran los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de presentación se define como:

Muy común ($\geq 1/10$),

Común ($\geq 1/100$, $<1/10$),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

No común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Muy raro ($< 1/10.000$), lo que incluye reportes aislados.

Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8.000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa de reporte más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas (principalmente equimosis).

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: reacciones alérgicas (incluyendo urticaria y angioedema).

Trastornos endocrinos

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

Trastornos metabólicos y nutricionales

Comunes: aumento en los niveles de colesterol, disminución del apetito.

Raros: hiponatremia.

Los casos comunicados de hiponatremia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada, y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos

Comunes: somnolencia, insomnio, agitación, alteraciones del sueño (incluyendo pesadillas).

No comunes: confusión, alucinaciones

Raros: reacciones maniacas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareos, temblores, cefaleas.

No comunes: trastornos extrapiramidales.

Raros: convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por su sigla en inglés).

Muy raros: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentaban trastornos motores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares

Comunes: visión borrosa.

No comunes: midriasis (véanse *Advertencias y Precauciones*).

Muy raros: glaucoma agudo.

Trastornos cardíacos

No comunes: taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares

No comunes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: náuseas.

Comunes: estreñimiento, diarrea, vómito, sequedad de boca.

Muy raros: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raros: elevación en los niveles de enzimas hepáticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Muy raros: eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos).

Se han producido comunicaciones de elevaciones en los niveles de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: sudoración.

No comunes: exantema.

Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios.

No común: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Muy comunes: disfunción sexual.

Raros: hiperprolactinemia / galactorrea.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: astenia, aumento del peso corporal.

Muy raros: edema periférico.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: Mareos, alteraciones sensoriales, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con *DEROXAT CR* (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensoriales (incluyendo parestesia y sensaciones de descarga eléctrica y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y autolimitados, de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente (*véanse Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones*).

Eventos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial en niños pequeños, menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, hasta una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con *DEROXAT CR*, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (*véase Advertencias y Precauciones*).

Sobredosis

En la información que se dispone en cuanto a la sobredosificación con *DEROXAT CR*, es evidente la existencia de un amplio margen de seguridad.

La experiencia que se tiene con *DEROXAT CR* en cuanto a sobredosificación ha indicado que, además de los síntomas mencionados como Efectos Adversos, han

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

surgido comunicaciones de fiebre, cambios en la presión arterial, contracciones musculares involuntarias, ansiedad y taquicardia.

Por lo general, los pacientes se han recuperado sin experimentar secuelas graves, aún en los casos en que han ingerido dosis de hasta 2000 mg sin indicación ni control. Ocasionalmente se han comunicado eventos, tales como coma, cambios en el ECG y, en muy raras ocasiones, un desenlace fatal, pero por lo general sucedió cuando se tomó *DEROXAT CR* en forma concomitante con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

No se conoce antídoto específico alguno.

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales que se emplean para tratar una sobredosificación con cualquier agente antidepresivo. Se indica poner en práctica cuidados de soporte, con una vigilancia frecuente de los signos vitales y observación cuidadosa. El tratamiento de los pacientes debe ser según lo indique la clínica, o como lo recomienda el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.

La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

Los principales metabolitos de la paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales se depuran fácilmente. En vista de su carencia relativa de actividad farmacológica, es menos probable que contribuyan a los efectos terapéuticos de la paroxetina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

El metabolismo no deteriora la acción selectiva de la paroxetina sobre la captación neuronal de 5-HT.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.

De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sostenida por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensoras y depresoras del SNC.

La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.

Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o triptófano.

Los estudios conductuales y del EEG indican que la paroxetina es débilmente activante del SNC, al administrarse en dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras del SNC no son de naturaleza "similar a las anfetaminas".

Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la presión arterial, frecuencia cardíaca y ECG.

Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

Propiedades Farmacocinéticas

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre metabolismo de primer paso. Los comprimidos de paroxetina *CR* controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de 4 a 5 horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco *in vivo*, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que los comprimidos de paroxetina *CR* han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, los comprimidos de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Los niveles sistémicos del estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren 7-14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico (efectos adversos y eficacia).

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que según los cálculos farmacocinéticos sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo está presente en el plasma.

Aproximadamente el 95% de la paroxetina plasmática se fija a proteínas en concentraciones terapéuticas.

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del primer paso metabólico y posteriormente es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.

La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, aunque el intervalo de concentraciones plasmáticas se superpone con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

Datos Preclínicos de Seguridad

Se han realizado estudios de toxicología en monos rhesus y ratas albinas; en ambos, la vía metabólica es similar a la descrita en los seres humanos. Como es de esperarse con las aminas lipofílicas, incluyendo a los antidepresivos tricíclicos, se detectó fosfolipidosis en ratas. No se observaron casos de fosfolipidosis en estudios de hasta un año de duración realizados en primates, con dosis 6 veces superiores a los límites recomendados de dosificación clínica.

Carcinogenicidad: En estudios de dos años de duración, realizados en ratones y ratas, la paroxetina no tuvo efecto oncogénico alguno.

Genotoxicidad: En una serie de pruebas realizadas *in vitro* e *in vivo*, no se observó genotoxicidad.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Lactosa monohidratada, hipromelosa, polividona, dióxido de silicio, estearato de magnesio vegetal, behenato de Glicerilo, copolímero del ácido metacrílico, talco, trietilcitrato, dióxido de titanio, macrogol 400, polisorbato 80, y los siguientes colorantes según potencia del comprimido: ~~Comprimidos de 12,5 mg: colorante D&C amarillo N°10, colorante FD&C amarillo N°6 y óxido hierro amarillo.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEROXAT CR COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE
LIBERACIÓN PROLONGADA 37,5 mg

~~Comprimidos de 25 mg: colorante D&C rojo N°30 y óxido hierro rojo. Comprimidos de 37,5 mg: colorante FD&C azul N° 2 y óxido hierro amarillo.~~

Incompatibilidades

No existen incompatibilidades conocidas con los comprimidos de *DEROXAT CR*.

Vida útil

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a una temperatura que no exceda 25°C. Presentación de venta:

~~Cada envase de DEROXAT CR 12,5 mg contiene: 30 comprimidos.~~

~~Cada envase de DEROXAT CR 25 mg contiene: 30 comprimidos.~~

Cada envase de *DEROXAT CR* 37,5 mg contiene: ~~30~~ x comprimidos.

Instrucciones para su Uso/Manejo

No hay instrucciones especiales.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Versión número: GDS 37/IPI 17
ETEX Farmacéutica Ltda.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**